FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

982

par

MALET Claudine Marie-Louise

née le 19 Juin 1937 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES EPITHELIOMAS DU LIMBE SCLERO-CORNEEN ET LEUR TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE

Président : M. OFFRET - Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MALET Claudine Marie-Louise

née le 19 Juin 1937 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES EPITHELIOMAS DU LIMBE SCLERO-CORNEEN ET LEUR TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE

Président : M. OFFRET - Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.) QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Gaston CORDIER.
1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2ème ASSESSEUR ..... Paul CASTAIGNE

I- PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
"	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
"	DOGNON (A.)
"	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine Légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie Chirurgicale	LAURENCE (G.)
"	KUSS (R.)
"	VERNE (J.M.)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
"	BRICAIRE (H.)
"	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N....
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
"	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
"	PARROT (J.)

	MM.
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
" " (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Cliniques Chirurgicales (Beaujon	LORTAT-JACOB (J.)
"	N...
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ...	MERLE d'AUBIGNE (R.)
" " " " (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades ...	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)..	DEGOS (R.)

MM.

Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne).	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales (Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades).	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales ..... (Baudelocque	LACOMME (M.)
(Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	OFFRET (G.)
" " (Cochin).....	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI(P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
" " (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
" " (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
" " (Pitié)	RAMBERT (P.)
" " (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

	MM.
Hématologie	ANDRE (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CABROL (Ch.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F) WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGER (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES : MM.

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.)
Pr.s.ch

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.)
Pr.s.ch.

IV- PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique ..... SCHWARTZ (D.)

.
. .

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Conseillers administratifs ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)
M. FAYE (R.)

Conservateur dn chef de la Bibliothèque

Conservateur du Musée d'Histoire de la médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... (Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
(Mlles DUROZOY (M.F.),
(ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.

A MES PARENTS

A MON MARI

A MON FILS

A Monsieur le Professeur OFFRET

Ophtalmologiste des Hôpitaux de Paris

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

En reconnaissance du grand honneur qu'il nous fait en acceptant la Présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur HAYE

Ophtalmologiste des Hôpitaux
Ophtalmologiste de la Fondation Curie

qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et nous conseiller dans notre travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur DOLLFUS

Ophtalmologiste des Hôpitaux de Paris

Ophtalmologiste Honoraire de la Fondation Curie

Qui a bien voulu nous communiquer ses observations, en témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur COURTIAL

Directeur de la Fondation Curie

A Monsieur le Docteur ROUSSEAU

Sous-Directeur de la Fondation Curie

A Monsieur le Docteur CALLE

Médecin-Adjoint de la Fondation Curie

A NOS MAITRES D'EXTERNAT ET DE LA FACULTE

Professeur BREGEAT

Professeur DAVID

Professeur DEPARIS

Professeur LHERMITTE

Professeur MILLIEZ

Docteur CANIVET

Docteur MORAX

Docteur VILAIN

P L A N

I- INTRODUCTION.

II- ETUDE HISTO-PHYSIOLOGIQUE DE LA REGION SCLERO-CORNEENNE.

III- ETUDE CLINIQUE.

IV- ASPECTS HISTO-PATHOLOGIQUES DES EPITHELIOMAS DU LIMBE SCLERO-CORNEEN :

- épithélioma spino-cellulaire
- épithélioma baso-cellulaire
- maladie de Bowen : forme typique
  forme atypique
  forme de transition

V- TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE :

- Curiethérapie
- Roentgenthérapie
- Betathérapie

} A la fondation Curie

} A l'étranger

Indications Thérapeutiques.

VI- OBSERVATIONS .

VII- COMMENTAIRES ET ANALYSE DES RESULTATS THERAPEUTIQUES.

VIII- CONCLUSIONS.

IX- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Sur le segment antérieur du globe oculaire, les tumeurs sont rares. Leur siège le plus fréquent est sans contexte le limbe scléro-cornéen.

La plupart des auteurs classent ces tumeurs d'après leur origine et distinguent :

- Tumeurs épithéliales les plus fréquentes ;
- Tumeurs noeviques ou mélaniques ; à côté de ces deux groupes des tumeurs plus rares.
- Tumeur d'origine conjonctive : sarcome ;
- Tumeur d'origine lymphoïde : lymphome ;
- Tumeur d'origine vasculaire : angiome.

On étudiera les tumeurs épithéliales malignes dysplasiques, c'est-à-dire les épithéliomas ; épithélioma intra-épithélial ou maladie de BOWEN, épithélioma spino-cellulaire ; les épithéliomas baso-cellulaires sont niés par la plupart des auteurs.

On rappellera rapidement les autres lésions épithéliales plus ou moins malignes :

- hyperplasie épithéliale simple ;
- hyperplasie papillomateuse pouvant être le point de départ d'une lésion épithéliomateuse.

Il est admis par la plupart des auteurs l'origine limbique des tumeurs épithéliales de la conjonctive qui n'envahissent la cornée que secondairement. Affection rare les épithéliomas du limbe ont fait l'objet de nombreux travaux et thèses tant en France qu'à l'étranger.

Néanmoins ils restent une question d'actualité puisqu'au Symposium international d'Houston (U.S.A.) sur les tumeurs oculaires qui s'est tenu en novembre 1962 des exposés de (BONIUK, ZIMMERMANN) ont été consacrés aux tumeurs du limbe d'origine épithéliomateuse. Par ailleurs, le deuxième congrès de la Société Européenne d'Ophtalmologie qui s'est tenu à Vienne (Autriche du 7 au 13 Juin 1964) eut pour thème les tumeurs de l'oeil et de ses annexes.

Dans la conférence d'introduction une large part fut réservée au traitement radiothérapique de ces tumeurs.

Nous ferons une étude clinique des tumeurs épithéliales puis nous envisagerons leur traitement radiothérapique.

A l'appui de cet exposé nous rapporterons 29 observations concernant des malades traités à la Fondation Curie.

Puis nous en analyserons les résultats.

ETUDE HISTO-PHYSIOLOGIQUE DE LA RÉGION SCLÉRO-CORNEENNE

Le limbe scléro cornéen est une zone de transition où s'intriquent en se transformant, la cornée et de la superficie vers la profondeur, la conjonctive, la sclérotique et le trabeculum.

C'est comme le rappelle LARMANDE "une région frontière" et non pas un bord comme le laisserait entendre l'étymologie (du latin limbus-bord).

L'épithélium limbique est lui-même un tissu de transition entre l'épithélium cylindrique de la conjonctive et l'épithélium pavimenteux de la cornée.

Les cellules superficielles ressemblent aux cellules de la cornée, les cellules profondes à celles de la conjonctive.

Au niveau de la jonction scléro-cornéenne le changement de structure et de transparence est net.

Les membranes de BOWMANN et de DESCEMET sont différentes.

Les lamelles cornéennes transparentes et régulièrement disposées se continuent par les lamelles sclérales opaques et de disposition irrégulière.

Il existe entre les membranes de BOWMANN et de DESCEMET un point de moindre résistance qu'accentue encore la présence en profondeur du canal circulaire de SCHLEMM large de 0,2 à 0,3 mm et les cavités du réseau trabéculaire qui occupe la paroi antérieure de l'angle irido cornéen et qui réalise une sorte de filtre entre la chambre antérieure et le canal de SCHLEMM.

Ces conditions anatomiques expliquent la fragilité de cette région de transition et justifient l'expression désormais classique de DUJEAN "Le défaut de la cuirasse".

Les considérations physiologiques montrent aussi pourquoi le limbe est une région prédisposée aux néoformations. Il représente le dernier relai vasculaire à la périphérie de la cornée dépourvue de vaisseaux. Cette intense vascularisation sanguine et lymphatique assure par inhibition la nutrition et la transparence de la cornée. Le limbe est donc une région de grande activité biologique, ce qui explique la fréquence des néoformations à ce niveau.

ETUDE CLINIQUE

FREQUENCE

Tumeurs rares.

Fréquence moindre en France qu'en Afrique du Nord (PEYRESBLANQUES dans sa thèse 1953), relève 8 cas pour 16000 consultants, soit 1 pour 2000.

A la clinique ophtalmologique de Nancy 2 cas par an sur environ 18000 consultants.

ETIOLOGIE

L'irritation oculaire chronique est un état fréquemment retrouvé dans les antécédents des malades.

ASH a insisté sur le rôle particulier :

- de la chaleur ;
- de la sécheresse ;
- des poussières irritantes et surtout des
- rayons ultra-violets, les sujets travaillant en plein air, exposés aux radiations solaires prédominent dans son étude.

Recherche d'antécédents pathologiques proprement oculaires lésions oculaires pré-existantes :

- trachome ;
- traumatismes physiques, chimiques ou thermiques ;
- les brûlures par l'ypérite ;
- les corps étrangers ;
- les irritations conjonctivales chroniques avec poussées congestives mal définies ;
- l'ulcère de Mooren.

L'avitaminose A a été également considérée par ASH et WILDER comme pouvant déterminer des tumeurs épithéliales à la suite d'une kératinisation de la cornée.

Sur le plan des traumatismes professionnels la relative fréquence de l'affection chez les ouvriers des briquetteries, exposés quotidiennement aux poussières et à la chaleur.

La maladie du brai de houille, mérite également d'être signalée. On sait le rôle des dérivés de distillation de la houille dans la production de cancers cutanés spino ou baso cellulaires La responsabilité semble en incomber aux dérivés anthracèniques.

LOCKE a rapporté des traitements arsenicaux à l'origine de la maladie de BOWEN.

SEXE

L'homme est plus souvent atteint que la femme. 3 hommes pour une femme.

AGE

Age mur. 50 à 75 ans.

SIEGE

Siège électivement au limbe en regard de la fente palpébrale ; c'est-à-dire la région la plus exposée à l'air et aux traumatismes.

Le quadrant interne est le plus souvent touché ; les deux yeux sont atteints avec la même fréquence ; les formes bilatérales sont très rares.

SYMPTOMATOLOGIE

Le début est insidieux et ce n'est que lorsque la tumeur est devenue visible que le malade se décide à venir consulter.

Les signes fonctionnels sont le plus souvent réduits à :

- un léger picotement ;
- un larmoiement modéré ;
- voire photophobie ou gêne oculaire.

Il existe un certain degré de parallélisme entre ces signes fonctionnels, la localisation cornéenne et la réaction inflammatoire péritumorale. Ainsi, la baisse de l'acuité visuelle peut être en rapport soit avec une localisation cornéenne, soit à des modifications réactionnelles du stroma cornéen.

L'examen à l'oeil nu : montre généralement une tumeur rose-orangée, charnue, bourgeonnante, à cheval sur le limbe. Au prime à bord, elle parait s'implanter souvent directement sur la cornée, mais en réalité elle la recouvre simplement, un plan de clivage est retrouvé à la spatule. Des vaisseaux tortueux et turgescents l'abordent de différents côtés.

Mais c'est au biomicroscope que l'on doit les renseignements supplémentaires pour étayer le diagnostic. MAWAS a écrit que le véritable diagnostic clinique de l'épithélioma se faisait à la lampe à fente ; c'est la vascularisation qui doit être étudiée ; elle caractérise les tissus normaux ou pathologiques dans les épithéliomas, elle est tout à fait caractéristique.

"Dans chaque lobule élémentaire existe un capillaire qui en constitue l'axe vasculaire.

Ce capillaire monte droit, se courbe au sommet et descend par le même chemin pour se perdre dans le réseau basal planiforme anastomotique réunissant plusieurs lobules sous la dépendance d'une artériole d'origine conjonctivale. Dans les lobules plus développés le capillaire s'épanouit formant une ou plusieurs anses et même de tout petits glomérules.

Le capillaire descend plus ou moins enroulé sur lui-même.

La propriété d'édifier de telles papilles est le propre des épithéliomas".

MAWAS attache aussi une certaine importance à la couleur et à la transparence de la tumeur :

- à la vascularisation des tissus avoisinants ;
- à l'aspect des coulées cellulaires à sa surface et loin d'elle ;
- à la nature et l'intensité des desquamations.

Aussi la biomicroscopie permet de réaliser une véritable "biopsie optique".

Cette technique simple ne suffit pas à assurer le diagnostic de même les autres méthodes d'investigation, comme la recherche de la fluorescence ou les colorations vitales au bleu de méthylène par exemple.

L'excision biopsique de la tumeur suivie de l'examen histologique parait seule entrainer la certitude, mais sur ce point beaucoup d'auteurs ne sont pas d'accord.

MAWAS notamment lui reproche essentiellement d'être dangereuse à cause de l'essaimage possible des cellules cancéreuses.

Nous pensons que la biopsie est toujours possible à la condition de la faire suivre rapidement par le traitement complet. Elle doit être faite au moyen du bistouri électrique qui évite tout danger de dissémination par ouverture des vaisseaux sanguins ou lymphatiques.

Signalons le cyto-diagnostic sur lequel LARMANDE et TIMSIT (1954) ont attiré l'attention au sujet des tumeurs du limbe.

On prélève par raclage superficiel de la tumeur quelques cellules dont on fait un étalement mince interprété par un histologiste averti ; pour certains auteurs c'est une méthode d'appoint simple, rapide, et sans danger, préférable à la biopsie.

Méthode simple ne nécessitant pas d'hospitalisation ;

Méthode rapide la réponse peut être fournie en moins d'I/2 heure.

Méthode sans danger n'altère pas les tissus fragiles du globe et ne risque pas de modifier l'évolution de la tumeur ; peut être répétée et permet de suivre l'évolution des lésions après traitement.

Méthode pratique elle n'en reste pas moins pour certains auteurs comme DELARUE, ORCEL, NORDMANN un procédé d'orientation diagnostique entre des mains spécialisées.

Signes associés :

- pas d'hypertonie oculaire ; pas de signe d'Uvéite ;
- réflexes pupillaires normaux ;
- mobilité extrinsèque normale ;
- présence fortuite d'une lésion du cristallin ou de la rétine ;
- parfois association à un petit pterygion ou a un petit papillome.

Les signes généraux font toujours défaut ; aucune mesure biologique n'a été retrouvée modifiée de façon significative. En revanche l'association avec d'autres affections précancéreuses ou cancéreuses a fait l'objet de nombreuses études.

L'évolution clinique se fait lentement par une progression en surface dans les seuls cas très avancés la membrane de BOWMANN est franchie. La coulée néoplasique se fait alors dans le tissu propre et ultérieurement vers la chambre antérieure, l'iris, le corps ciliaire.

Mais le plus souvent l'extension à tendance à se faire vers la conjonctive bulbaire et les culs de sac ; l'atteinte ganglionnaire et la généralisation de ces tumeurs sont très rares.

Le diagnostic différentiel doit faire éliminer :

- la Pinguecula ;
- les sclérites ;
- les ectasies sclérales ;
- les lésions tuberculeuses ou syphylitiques d'aspect tumorale.

Les autres tumeurs du limbe :

- tumeurs épithéliales :
  - . xérosis épithélial ;
  - . pterygion.
- tumeur d'origine lymphoïde :
  - . kyste lymphatique ;
  - . lymphome conjonctival.
- tumeur d'origine conjonctive :
  - . fibrome ;
  - . fibromyxome ;
  - . lipome.

- d'autres tumeurs limbiques:

  - kyste épithélial ;
  - tumeur congénitale ;
  - tumeur noevique ;
  - tumeur dysgénésique ;
  - kyste dermoïde ;
  - tératome.

ASPECTS HISTO PATHOLOGIQUES DES EPITHELIOMAS DU LIMBE SCLERO-CORNEEN

Une classification a été proposée en 1956 par Jules FRANCOIS et ses Collaborateurs qui divisent les tumeurs épithéliales de la conjonctive bulbaire en deux groupes ; celui des hyperplasies et celui des dysplasies.

Le premier groupe comprend :

- les tumeurs hyperplasiques typiques qui peuvent être le point de départ :
  - . d'un papillome ;
  - . d'une dyskératose ;
  - . d'un épithélioma.
- les hyperplasies papillomateuses qui peuvent dégénérer en épithélioma spino-cellulaire.

Le deuxième groupe qui seul nous intéresse, comprend :

1- L'épithélioma spino-cellulaire, le plus fréquent puisqu'il représente environ 90 % des cas.

Ici, le tissu néoplasique a une structure cordonnale réalisant divers aspects : cordons grêles ou épais, lobulés, anastomosés, parfois confluents, séparés par des travées conjonctives plus ou moins importantes.

A la coupe, on retrouve dans chaque lobule les différentes phases de l'évolution cutanée :

- cellules basales génératrices, légèrement basophiles ;
- cellules du corps muqueux reliées entre-elles par des filaments d'union ;

- enfin, le globe corné, ultime terme de l'évolution épidermique.

La cellule présente en outre les caractéristiques de la malignité :

- gigantisme ;
- mitoses nombreuses et atypiques ;
- modification du rapport nucléo-cytoplasmique ;
- en outre, disparition de la basale et envahissement des organes voisins.

2- Les épithéliomas baso-cellulaires :

Leur extrême rareté au niveau de la conjonctive a conduit de nombreux auteurs a en nier la réalité.

Caractérisés par :

- leur morphologie qui reproduit sensiblement celle de la couche basale ;
- l'absence d'évolution vers la kératinisation.

3- Une variété intra-épithéliale. La maladie de BOWEN rapportée pour la première fois dans sa localisation oculaire par Mac GAVIC en 1942.

Cette lésion décrite à l'origine comme une dermatose précancéreuse, a fait l'objet de nombreuses discussions.

Certains la considère comme une dermatose précancéreuse et pensent que la transformation maligne est possible, d'autres pensent que la lésion est un cancer dés le départ ; actuellement l'on a tendance à la confondre :

- avec le stade I de la maladie de BOWEN ;
- l'érytnoplasie épithéliale prépapillaire de DARIER ;
- l'épithélioma pavimenteux in situ .

Aussi certains auteurs, comme LEVER (1961) considèrent ils la maladie de BOWEN comme un épithélioma spino-cellulaire in situ et non comme une dermatose précancéreuse.

Signalons son association fréquente à des lésions précancéreuses ou cancéreuses en dehors de la sphère oculaire.

Nous décrirons trois formes :

a- Forme typique :

La maladie de BOWEN apparait comme une prolifération anarchique de l'épiderme caractérisée sur le plan anatomo-pathologique par la triade suivante :

- augmentation massive de l'épaisseur de l'épiderme dont la basale est intacte ;

- maturation anormalement précoce des cellules malpighiennes dont le nombre est augmenté ;

- nombreuses anomalies nucléaires.

Au faible grossissement :

1/ L'épithéliom comprend de 25 à 30 couches cellulaires c'est sur la largeur de 5 à 6 cellules que se produit l'épaississement. Les bords de l'hyperplasie sont abruptes.

2/ La membrane basale est intacte.

3/ L'hyperplasie est de structure variable suivant la région considérée :

- l'assise génératrice : a une disposition régulière, mais les couches cellulaires qui lui font suite sont de plus en plus difficiles à reconnaître pour aboutir à un désordre important des couches moyennes ;

- à la superficie de l'hyperplasie l'on retrouve par endroit un semblant d'ordre ; cela signe le développement d'une kératinisation.

Au fort grossissement :

La couche basale peut conserver une certaine régularité ; les cellules augmentent seulement de hauteur. Le plus souvent les éléments sont pathologiques :

- cellules à noyau clair sans orientation précise ;

- petites cellules à noyau rétracté pourvu souvent d'une vacuole.

La basale est parfois la seule assise régulière retrouvée.

La couche moyenne :

L'anarchie est totale.

Les cellules et leurs noyaux sont différents par leur taille, leur forme, leur coloration. C'est la Poïkilocytose décrite par DARIER ; la polarité cellulaire a disparu ; les noyaux peuvent être petits, rétractés ou volumineux, de forme variable ou même de volume normal mais déformés. Ils sont tantôt clairs avec un réseau de chromatine irrégulier, tantôt très foncés et granuleux.

Par endroits quelques cellules s'isolent des précédentes ; c'est la ségrégation cellulaire. Leur kératinisation est à la fois prématurée et importante ; ce sont les cellules dyskératosiques de DARIER.

Lorsque se produit une kératinisation intéressant seulement la périphérie cellulaire, on voit apparaitre une vacuolisation protoplasmique.

Lorsqu'elle est partielle, elle dessine autour du noyau l'aspect en croissant, plus marquée, elle peut entourer complètement le noyau qui reste central, détaché en grelot ; c'est le corps rond de DARIER.

Parfois la vacuolisation est centrale, repousse le noyau à la périphérie (bague dont le noyau serait le châton).

Parfois cette cellule en contient une autre dans sa lumière (cellules à manteau).

Les deux cellules peuvent se kératiniser.

Parfois la ségrégation cellulaire aboutit a une kératinisation monocellulaire traduite par une coloration protoplasmique marquée et une rétraction du noyau qui devient sombre, avant de s'effriter et de disparaître laissant des débris nucléaires (grains de DARIER) en cas de kératinisation importante.

Ailleurs les cellules se disposent concentriquement, soit sans kératinisation, soit autour de cellules kératinisées à noyau pycnotique ébauchant des globes-cornés.

Les cellules monstreuses, cellules dyskératosiques sont de plusieurs types.

2 formes :

- cellule à noyau unique, monstrueux et bourgeonnant ;
- cellule dont la masse centrale est formée de la conglomération de plusieurs noyaux "Clumping cells" décrites par BOWEN.

GALLOIS décrit une 3ème forme : plasmodes multinuclées dont les noyaux de petite taille sont dispersés dans une masse protoplasmique acidophile le plus souvent en son centre.

Ces cellules atypiques ou monstrueuses se retrouvent sur toute la hauteur de la couche moyenne atteignant même la superficie.

Les Ponts cellulaires persistent mais modifiés, effilochés ou dispersés de façon radiée.

Les mitoses sont de fréquence variable :

- elles siègent sur toute la hauteur de la prolifération épithéliale ;

- elles peuvent être à plusieurs pôle ou amitotique.

Enfin sur toute la hauteur de la tumeur existe un oedème extra-cellulaire extériorisé par l'écartement inter-cellulaire plus marquée vers la superficie.

La basale est intacte.

- le tissu conjonctif sous-jacent est infiltré d'éléments lymphocytaires ;

- les crêtes papillaires peuvent être d'aspect normal ou à tendance papillomateuse.

b- Formes voisines : on en a décrit deux :

- La première dite "de transition" décrite par BEUREY et JEAN DIDIER :

"les cellules germinatives conservent plus longtemps leur morphologie de type basal, s'organisent en bourgeons inter-papillaires trés développés et se transforment assez brusquement en grandes cellules pâles "moelle de jonc" dont est faite toute la partie supérieure du corps muqueux.

Les cellules Bowéniennes elles-mêmes trés raréfiées ne subsistent plus qu'entre les deux formations cellulaires".

- l'autre est la forme baso-cellulaire de la maladie de BOWEN et semble être l'aboutissant de la forme précédente avec de grandes cellules claires, polyédriques, sans dyskératinisation.

c- Les formes de transition sont au nombre de deux : la première fait transition avec la leucoplasie ; elle associe une poïkilocarynose sans cellules monstrueuses, une dyskératose et une kératinisation des couches superficielles.

Selon que prédominent soit la dyskératose et la poïkilocarynose, soit la kératinisation sans grand désordre architectural, on rattachera le cas considéré à une maladie de BOWEN ou a une leucoplasie.

GALLOIS la considère comme une leucoplasie atypique, c'est une dyskératose précancéreuse, ce n'est pas encore un épithélioma intra-épithélial.

La deuxième forme de transition est la forme papillomateuse ; la tumeur est faite de la coalescence de nombreuses formations arrondies centrées par un fin vaisseau perpendiculaire à la surface tumorale ; à la coupe on retrouve les axes conjonctifs grêles formant le centre de végétations épithéliales, mais la maturation des cellules épithéliales au lieu de se poursuivre normalement de la profondeur vers la surface comme le papillome bénin est au contraire incomplète et précoce ; il s'y associe de la poïkilocarynose avec ou sans cellule monstrueuse.

"la frontière entre maladie de BOWEN et papillomatose est encore trouble" d'après ANGERWALL et TORNQUIST. Une vue générale des métaplasies épithéliales pourrait être la suivante :

hyperplasie simple

\+ marquée avec kératinisation de surface.

Cette néoformation peut être plate : c'est une leucoplasie ; ou vallonnée : c'est un papillome.

Le début de l'aggravation est marqué par l'apparition de la dyskératose et du desordre cellulaire. L'importance de ces deux phénomènes définit toutes les formes de passage.

Au cours de cette dernière le désordre s'accentue ; les figures cornées s'organisent, les cellules monstrueuses apparaissent les mitoses se multiplient ; mais la membrane basale n'est pas encore rompue.

C'est l'épithélioma intra-épithélial ou maladie de BOWEN :

Hyperplasie épithéliale

Tableau de Haut.

papillome leucoplasie

papillome dyskeratosique leucoplasie dyskératosique

épithélioma intra épithélial à forme papillomateuse épithélioma intra épithélial

Epithélioma Spino cellulaire

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL HISTOLOGIQUE

Les authentiques épithéliomas spino-cellulaires seront différentiés de la maladie de BOWEN, par la recherche minutieuse à l'examen des coupes d'une effraction de la membrane basale.

On éliminera le xeroderma pigmentosum caractéristique par la multiplicité des localisations cliniques et dans sa dernière phase par le mélange d'atrophie et d'acanthose de l'épithélium avec cellules atypiques et multinuclées.

PRONOSTIC

La dégénérescence de la maladie de BOWEN pour beaucoup d'auteurs est faible 6/100.

TRAITEMENT

La chirurgie a été la première méthode thérapeutique employée dans les épithéliomas du limbe scléro-cornéen. A l'heure actuelle la majeure partie des ophtalmologistes donnent la préférence à l'excision chirurgicale. C'est entre autre l'avis de REESE (1951) qui utilise les radiations comme traitement complémentaire post-opératoire.

En dehors de LEDERMAN 1956, on ne trouve guère de défenseur de cette thérapie exclusive.

Nous allons envisager successivement les différentes méthodes qui peuvent être utilisées :

- les complications possibles ;
- les indications ;
- les observations avec commentaires et analyse des résultats thérapeutiques.

TRAITEMENT PAR LES RADIATIONS IONISANTES

Par radiations ionisantes, on entend des rayonnements trés disparâtres mais d'action biologique et thérapeutique similaire.

- Les rayons X de nature électro magnétique sont émis lorsque l'anode de tungsténe d'un tube de coolidge est bombardée par les électrons issus de la cathode après avoir été accélérés sous une forte différence de potentiel (rayonnement de freinage ou Bremsstrahlung) leur pénétration est inversement proportionnelle à leur λ.

Ici on utilisera des RX compris entre :

A/ Contactherapie :

(50 KV) Van der Plaats (Philip) = λ = 0,248 à 0,372 Å

(60 KV) Chaoul (Siemens) = 0,206 Å à 0,309 Å

B/ Roentgentherapie conventionnelle :

(200 KV) λ = 0,060 - 0,090 Å

La relation de DUANE et HUNT nous permet de connaitre la λ en partant de la tension :

$$\lambda o = \frac{12,4}{\lambda} \qquad \lambda \text{maxima} = \frac{3}{2} \lambda o.$$

- Les rayons β. de nature corpusculaire identique aux électrons peuvent être d'origine nucléaire :

isotope Radio Actif naturel 226 Ra

isotope Radio actif artificiel 90 strontium

A côté de la roentgenthérapie et de la Bétathérapie que nous étudierons, il faut citer la curiethérapie actuellement abandonnée.

LA CURIETHERAPIE désigne l'utilisation thérapeutique du radium en tubes scellés qui servent à la confection de moulage pour l'irradiation des lésions superficielles ; c'est l'application d'appareil moulé sur l'oeil qui a permis à certains auteurs comme PAULIN, DUPUY, DUTEMPS (1939) d'obtenir des guérisons d'épithéliomas limbiques.

Mais devant l'irrégularité des résultats et surtout la survenue de complications oculaires graves, la curiethérapie a été abandonnée depuis 1936 au détriment de la roentgenthérapie.

LA ROENTGENTHERAPIE est l'utilisation thérapeutique des RX. Selon la tension appliquée aux bornes de l'appareil, c'est-à-dire la pénétration du rayonnement, on distingue les différentes techniques suivantes :

- la buckythérapie caractérisée par une tension de 10 kilovolts rayons très mous qu'on utilise pas couramment en ophtalmologie.

- la roentgenthérapie de contact :

Tension de 50 à 60 KV. qui nous intéresse.

- la roentgenthérapie superficielle :

Tension de 70 à 100 KV application endo-cavitaire.

- la roentgenthérapie semi-pénétrante :

Tension de 100 à 150 KV. qui agit à la fois en surface et en profondeur.

- la roentgenthérapie profonde ou téléroentgenthérapie 180-220 KV.

L'utilisation de la radiothérapie dans le traitement des tumeurs du limbe remonte à fort longtemps puisqu'en 1913,

GRAND CLEMENT et NOGIER réalisèrent pour la première fois l'irradiation d'une tumeur épibulbaire.

Leur exemple fut bientôt suivi par d'autres, mais les résultats obtenus ne furent pas ceux escomptés en raison de la survenue de graves complications (cataracte, hypertonie , nécrose).

Les complications étaient liées aux techniques utilisées de roentgenthérapie superficielle classique ou semi-pénétrante qui présentaient certains défauts :

- rayonnements trop pénétrants pour des lésions aussi superficielles ; donc irradiation dangereuse des milieux sensibles de l'oeil, en particulier du cristallin ;

- impossible d'administrer au niveau de la lésion une dose tumorale suffisante sans risques de complications graves.

C'est CHAOUL en 1935, qui mis au point la roentgenthérapie de contact.

C'est BULLO en 1939, qui utilisa pour la première fois cette technique dans le traitement d'épithélioma de la cornée.

En France, BACLESSE et ENNUYER traitèrent à la fondation Curie dés 1942, par cette méthode, les tumeurs oculo palpébrales ou limbiques.

LA CONTACTHERAPIE est caractérisée par :

- une tension de 50 Kilovolts ;
- une trés petite distance foyer peau 4 cm ;
- une faible filtration pouvant descendre jusqu'à 0,2 mm.

Ces facteurs physiques conditionnent grâce à la chute rapide d'intensité en profondeur une limitation de l'irradiation, une localisation précise en surface.

La radiothérapie de contact nécessite une instrumentation spéciale. Sans entrer dans les détails trop techniques, il faut mentionner les deux appareils de contact utilisés en France.

Appareil Philips et appareil de Chaoul Siemens dont les caractéristiques différentes sont les suivantes :

	Tube Philips	Tube Chaoul
	Emission par réflexion	Emission par transmission
KV	50 KV	60 KV
milliamperage	2 mA'	5 à 8 mA
distance minima anti cathode peau	2 cm	3 mm
filtration inhérente au tube	0,2 mm	0,2 mm de Ni
filtration supplémentaire possible	1 mm ou 2,5 mm Al	Néant
refroidissement	par air	par eau

La fondation Curie utilise le tube Philips.

Technique

Mise en place du malade.

Le malade est couché sur une table en décubitus dorsal la tête bien immobilisée par des coussins après anesthésie conjonctivo cornéenne par instillation de quelques gouttes de novésine et mise en place d'un blépharostat. On demande au malade de regarder en permanence dans une direction déterminée de manière à ce que la tumeur soit bien en évidence et facilement accessible. On applique le localisateur approprié qui déborde la

tumeur de 1 à 2 mm. A défaut de localisateur ayant les bonnes dimensions, on intercale entre un localisateur plus grand et l'oeil un cache en plomb avec l'ouverture désirée, le tube de l'appareil est alors introduit dans le localisateur.

L'application se fait tangentiellement pour éviter au maximum l'irradiation du cristallin.

Dose utilisée à Curie selon la technique mise au point par le Docteur BACLESSE:

- filtre d'Al : 2,7 mm

- champ circulaire de 12 à 17 millimètres de diamètre : dose totale de 4000 à 5000 r avec une moyenne de 4500 r.

Le fractionnement était de 4 à 5 semaines. Les applications 3 fois par semaines à raison de 400 r en moyenne par séance.

Pour les fractionnements dépassant 4 à 5 semaines la dose par séance fut diminuée légèrement ou encore, dans certains cas un intervalle de repos fut intercalé pour des raisons médicales ou extra médicales.

A l'étranger

- LEDERMAN en 1962, signale qu'il donne quotidiennement une dose de surface de 400 r jusqu'à une dose totale de 6000 r en 3 semaines.

Le risque d'accident cristallinien n'apparait qu'au dessus de 500 r.

Il préfère cette méthode à la chirurgie.:

. chez les malades âgés ;

. chez les malades avec lésions cristalliniennes et dans les cas inopérables.

- En 1963 GOLDBERG avec BECKER et ROSENBAULT rapportent le cas d'un épithélioma du limbe traité avec succés avec une dose de 5040 r et protection spéciale.

- En 1962, SCHOUMAKER, SAUDAX et DUCRET donnent la statistique suivante sur 10 épithéliomas limbiques traités par radiothérapie de contact aux doses moyennes de 4000 à 6000 r :

. 5 résultats excellents au-delà de 5 ans ; une seule atrophie Irienne segmentaire discrète avec migration pigmentaire.

. 5 échecs : une récidive
un oedème cornéen ;
trois cécités phtisis bulbi, deux hypertonies secondaires.

- en 1954, LARMANDE, VIALLET, CHEVROT, AUBRY traitèrent deux épithéliomas du limbe scléro-cornéen par 5900 r environ répartis en 30 jours. Ils obtinrent deux guérisons cliniques.

- en 1953, LAGOS par irradiation tangentielle qui évite ainsi au maximum de léser le cristallin avec nouvelle application au bout de 3 mois, observe de bons résultats.

- EASTERMAN, LAVAL et OKRAINTZ obtinrent des guérisons après 9 séances totales de 5400 r.

- FRANCOIS, KLUISTEN, RABAY après 10 séances de 515 r quotidien, observent de bons résultats.

- TSOPELOS même résultat, même dose.

Avantages de la contacthérapie

Quatre arguments plaident en faveur de cette technique :

1- Localisation précise en surface de l'irradiation, permettant de limiter aisément le volume-cible et d'éviter de léser les tissus sains.

2- Chute rapide de l'intensité du rayonnement en profondeur qui, là encore, permet de limiter l'irradiation à une couche précise de tissu; Ce fait présente, dans le cas de l'oeil, un double intérêt :

1/ protection relative du cristallin sous-jacent, lui-même particulièrement sensible aux radiations ionisantes ;

2/ intégrité des tissus sous-jacents, qui interviennent dans les processus de défense et de cicatrisation, ce dernier phénomène étant lui-même, en grande partie responsable du succés de la méthode.

3- Technique facile, de la compétence d'une manipulatrice entrainée mais de réalisation aisée. En effet :

- séances d'irradiation courtes ;
- pas d'appareils moulés d'application délicate ;
- protection du personnel trés facile.

4- Confortable pour le malade qui l'accepte volontiers car elle n'est pas traumatisante ;
" " ne nécessite pas d'hospitalisation ;
" est rapide.

Donc méthode efficace, simple et rapide, autant de qualité qui la font préférer à toute autre par de nombreux auteurs français et étrangers, parmi lesquels nous citerons les ophtalmologistes suivants : DOLLFUSS, LARMANDE, HAYE ainsi que

J. FRANCOIS et LEDERMAN de même que les radiologistes de la Fondation Curie, comme ROUSSEAU, CALLE et CUZIN.

Inconvénients de la contacthérapie

Ils sont de deux ordres :

A- Limites de la méthode : elles découlent des qualités mêmes de la contacthérapie, à savoir :

- la faible pénétration en profondeur ;
- la taille réduite des champs d'irradiation.

. Dans le premier cas, la chute à pic du rayonnement ne permet pas d'atteindre les couches profondes, parfois envahies par le processus néoplasique. Cet obstacle peut être levé par la répétition et l'étalement suffisants des doses qui peuvent entrainer un affaissement de la tumeur, rendant ainsi accessibles au rayonnement, les structures profondes.

. Dans le second cas, le problème est plus difficile à résoudre. En effet, le champ doit déborder de 6 à 7 mm les limites visibles de la tumeur, pour avoir toutes les chances de ne pas laisser subsister de cellules malignes en activité. Donc toute tumeur conjonctivale d'un diamètre supérieur à 1 cm entraine nécessairement la détermination d'un champ supérieur à 2 cm. Or, les champs ne peuvent excéder quelques centimètres (3 cm). Pour les lésions plus étendues, on serait conduit à des associations de champs jointifs avec tout ce que cela comporte de risques de regroupement ou de sous-dosages, tant en surface qu'en profondeur.

Donc la méthode ne sera applicable que dans le cas de tumeurs limitées en surface comme en profondeur, ce que sont la plupart du temps les épithéliomas conjonctivaux.

B- Complications oculaires :

L'application directe sur le globe oculaire, de doses importantes de rayons X n'est évidemment pas sans danger pour celui-ci, compte tenu des précautions prises par l'utilisateur, aussi compétent qu'il soit.

1/ Complications précoces : fréquentes, elles surviennent immédiatement après l'application. Anodines et transitoires, ce sont :

- l'hyperhémie conjonctivale qui se traduit par photophobie, larmoiement, et cède le plus souvent après instillation de collyre à base de corticoïdes ;

- les petites ulcérations cornéennes superficielles, guérissent habituellement sans séquelle. Parfois, se développe un véritable oedème cornéen interstitiel, qui peut devenir irréversible.

2/ Complications tardives : plus graves, car souvent définitives, elles apparaissent fréquemment après une latence de 5 à 8 ans.

a- Cristallin : REESE en a expliqué la cause. Pour lui, le cristallin constitue le milieu homogène réunissant le maximum de conditions pour que l'action floculante des rayons X puisse se manifester.

JUNSETT insiste sur le fait que l'absence de vaisseau est responsable de l'accumulation de déchets toxiques dans le cristallin, secondairement à l'irradiation.

Pour HAYE, ces lésions tardives seraient en fait dues à l'action directe du rayonnement sur l'épithélium. Puis, la cataracte se constitue à bas bruit, en débutant par des opacités polaires postérieures en cupules. Il est souvent, chez ces malades âgés, difficile de faire la part de ce qui revient à la thérapeutique et à la sénescence.

b- Iris, les lésions sont souvent associées à celles du cristallin, sous forme :

- d'atrophie irienne localisée ;
- d'iritis torpide avec hyper ou hypotonie ;
- d'iridocyclite compliquée de glaucome secondaire (exceptionnelle).

Il faut souligner, dans la genèse de ces complications, l'importance du facteur de susceptibilité personnelle aux radiations.

LA TELEROENTGENTHERAPIE PENETRANTE

On désigne ainsi, comme chacun sait, la radiothérapie à l'aide d'appareil à tension constante, accélérant les électrons sous des différences de potentiel de 180 à 250 KV. Cette technique, la première utilisée dans le traitement des épithéliomas conjonctivaux, si elle s'avere efficace dans la stérilisation tumorale, n'en comporte pas moins suffisamment d'inconvénients par son action nocive sur les milieux sensibles de l'oeil pour qu'on en limite l'usage.

Principes physiques

Nous ne reviendrons pas sur la nature des rayonnements X, sur leur mode de production, ici, radiations de freinage ou "Bremsstrahlung", qui sont essentiellement les mêmes, mis à part les considérations techniques de realisation, pour la téléroentgenthérapie et la contacthérapie.

L'absorption, se fait également, par effet compton, puisque dans ce domaine d'énergie, ce mécanisme est prédominant (il ne s'agit plus ici de la nature du tissu irradié, mais de la tension).

Technique

a- Mise en place : la tête du malade est fixée solidement par craniostat ou sacs de sable. Le patient est en décubitus dorsal. Le temps d'irradiation étant relativement long, il est nécessaire de vérifier constamment la position du malade.

b- Constantes :

- tension : 200-220 KV ;
- filtration : 1 mm de Cu ;
- D.F.P. : 50-60 cm.

Indications de la Téléroentgenthérapie

Elles vivent des échecs ou des contrindications de la contacthérapie.

En effet, on doit lui préférer la radiothérapie de contact chaque fois que cela est possible, mais :

- lorsque la tumeur est trop étendue ;
- " " " " " profonde ;
- " " il existe une adénopathie prétragienne ou sous-maxillaire (ce qui est assez exceptionnelle) ;

- lorsque l'on veut faire un complément radiothérapique après énucléation, on utilisera cette méthode qui présente de ce fait encore un intérêt.

Inconvénients de la méthode

Ils découlent de sa trés grande pénétration, et de l'action nocive des rayons X sur les milieux sensibles de l'oeil.

Les accidents sont bien plus fréquents qu'avec la contacthérapie ; ils consistent essentiellement en :

- glaucome, fréquent ici ;
- cataracte ;
- nécroses.

En outre, la durée du traitement est plus longue :

- le confort du malade inférieur à la contact
- la réalisation est plus délicate ;
- les dangers d'irradiation pour le personnel supérieur.

BETATHERAPIE

Cette méthode utilise les particules β de nature corpusculaire identique aux électrons émis par les noyaux radioactifs a des vitesses différentes, donc avec des énergies différentes, car l'énergie d'une particule β est liée uniquement à la vitesse.

Les rayons β ont la particularité d'être peu pénétrants d'où leur intérêt en thérapeutique oculaire.

Leur pénétration dans les tissus se limite à quelques millimètres environ (5 mm), c'est-à-dire que le rayonnement β, intéressera au maximum les éléments épithéliaux de surface.

Au niveau de l'oeil, voici selon DOSORETZ la pénétration de ce rayonnement et le pourcentage des doses en profondeur par rapport à la dose incidente.

	Tissus	Profondeur	Doses
Cornée	Antérieur	0,0 mm	100 %
	Postérieur	0,6 mm	78 %
Cristallin	Antérieur	3,6 mm	12 %
	Postérieur	7,2 mm	1 %
Rétine		24,1 mm	0 %

Si l'on considère qu'1 mm d'épaisseur de tissu est la couche capable de réduire de moitié l'énergie du rayonnement incident, on s'aperçoit que le cristallin n'est pas entièrement à l'abri des radiations β en particulier au niveau de son équateur.

Les quatre plus importantes sources de radiations β utilisées en ophtalmologie sont :

- le radium et ses descendants :
  - . Radon
  - . Radium D et E.
- le strontium 90, l'ytrium 90

en outre le radium et radon émettent des rayons γ associés au rayonnement β.

Les appareils les plus fréquemment utilisés sont l'applicateur à radium chargé de 20 millicuries :

- ou de radium D.E. chargé de 40 millicuries ;
- ou de strontium radio-actif.

Il est préférable d'employer le radium D pour les lésions superficielles et le strontium 90 pour les lésions profondes.

Selon Mc DONALD J.E. et WILSON F.M. voici d'après l'élément radio-actif employé, le pourcentage des doses en profondeur par rapport à la dose incidente des divers applicateurs qu'ils utilisent.

ie des radia- β.	Charge de l'applicateur	Pourcentage des doses administrées par rapport à la profondeur					Pourcentage de rayon γ
		1 mm	2 mm	3 mm	4 mm	5 mm	
ium	(ILIFF) 50 mg	17	8	4	2	1	> 3,5
on	Burman 50-400 millicuries	20-50	6-25	3-10	2-5	1-3	3,5
ium D.T.	10 - 20 mg	10	1	-	-	-	0
ium90 Y90	50 125rep/sec	4I-55	19-33	7-18	4-8	1-4	0

L'on voit d'après ce tableau que si l'applicateur a strontium 90 nécessite un temps d'application moindre, en contre partie son action en profondeur prédispose aux atteintes cristalliennes lorsque des doses relativement fortes sont nécessaires pour un même champ.

Pour limiter la surface active d'irradiation à la seule zone à traiter et pour protéger les tissus avoisinants, il existe des caches en platine ou en acier inoxydable selon l'appareil utilisé qui s'emboitent sur la tête de l'applicateur permettant des irradiations de 3 à 5 millimètres de diamètre.

Cette limitation réduit proportionnellement la quantité de rayons β reçue par l'oeil et diminue le risque d'atteinte cristallienne tout en restant efficace sur la lésion à traiter.

Technique et dosage

L'application se fait sous anesthésie locale la tête de l'applicateur est stérilisée par immersion dans l'alcool à 70°: on écarte les paupières avec un blépharostat et la surface active de l'applicateur est maintenue au contact de la lésion. Cette

méthode de contact est plus précise que celle dite par aspersion qui consiste à promener l'appareil à 1 mm au-dessus de la région à traiter.

En pratique 3 minutes suffisent avec l'applicateur de radium D.M. de 40 millicuries.1 minute seulement avec l'applicateur à strontium 90. Après l'application on prescrit un antibiotique local.

La séance est hebdomadaire, pendant 4 à 5 semaines cette répartition est préférable à l'administration de la dose totale en une seule séance de 10 minutes ce qui expose aux réactions locales douloureuses et même à des complications sérieuses. D'une manière générale la dose totale ne doit pas excéder 3000 r de rayons β , dose de 400 à 600 r par semaine ; l'unité employée est l'équivalent physique du roentgen le rep.

Avantages de la Bêtathérapie

Ils se superposent à ceux de la radiothérapie de contact :

- Intensité de surface élevée ;
- chute rapide de l'action en profondeur ;
- manipulation facile ;
- technique aisée ;
- simplicité du traitement.

Inconvénients

C'est une méthode aveugle du fait de l'incertitude du dosage.

Malgré un étalonnage sérieux des appareils, deux applicateurs semblables contenant la même quantité de substances radioactives peuvent donner des rayonnements différents, d'où le risque de surdosage qui peuvent entrainer différentes complications oculaires.

Voici les principales :

- inflammation persistante, très douloureuse, nécessitant parfois l'énucléation ;

- télangiectasies de la conjonctive ;

- kératinisation de l'épithélium conjonctival avec sensibilité extrême de l'oeil à toutes les causes d'irritation ;

- atrophie de la sclère ;

- retard de cicatrisation ;

- et surtout cataracte par irradiation ;

la fréquence parait grande après irradiation de la region limbique ; les cellules de l'équateur reçoivent alors près de 12 % de la dose de surface.

MAC DONALD et WILSON ont vu la cataracte se produire dans 45 % des cas sous forme d'opacités apparaissant tardivement au bout de 2 à 3 ans.

Utilisation de la Bêtathérapie dans le traitement des épithéliomas du limbe.

Du fait de la possibilité de complications tardives et de l'incertitude du dosage, les indications de la Bêtathérapie se sont trés réduites.

Les tumeurs du limbe n'ont jamais constituées en outre une indication majeure de cette méthode thérapeutique.

A la fondation Curie les tumeurs du limbe ne sont pas traitées par la Bêtathérapie.

A l'étranger : certains auteurs ont obtenu des résultats intéressants :

- KAEE, l'emploie pour des tumeurs trés localisées, peu métastatiques, peu récidivantes ; il a traité par des applicateurs de strontium 90, au centre du radium de Copenhague, trois tumeurs trés localisées de 1 à 2 millimètres d'épaisseur. Il utilise 4500 rep en une fois et 7000 rep en tout pour la plus grave. Avec un recul de 9-22 et 10 mois respectivement pas de récidive ; excellent résultat.

- ALVARO et ILIFF traitent avec le tube Burman en 4 séances de 4 minutes espacées d'une semaine les tumeurs épithéliales du limbe.

ALVARO n'a jamais vu se produire de cataracte secondaire.

- MAC DONALD et WILSON rapportent le cas de tumeurs limbiques traitées à l'université de l'Illinois et l'université d'indiana avec des doses ne dépassant pas 5000 r

	Nombre de cas	Dose administrée		Pourcentage guérison
		G.M.secondes	repx1000	
papillome	3	IO	3,5	100/100
plaque épithéliale	3	6	11	100/100
Maladie de BOWEN	5	6	10	100/100
Epithélium	11	8	14	100/100

1 gram second de rayonnement = 2000 rep

tous les cas traités par Bêtathérapie eurent une guérison clinique apparente, un seul épithélioma eut une régression lente sous traitement mais est actuellement guéri.

Associations de la contacthérapie ou bêtathérapie à la chirurgie.

Certains auteurs associent en effet l'irradiation au traitement chirurgical comme complément dans les tumeurs limbiques :

- HILMY en 1951, donne comme traitement des épithéliomas du limbe :

l'excision chirurgicale suivie de l'irradiation ; il rapporte deux cas ;

Il fait 3000 r en 5 doses quotidiennes de 600 r ;

Une nouvelle dose de 3000 r fut administrée deux semaines plus tard au bout d'un an le cristallin était transparent.

- DUKE ELDER en 1952, recommande l'excision chirurgicale avec irradiation secondaire.

- DOSORETZ en 1961, considère que la meilleure méthode de traitement des épithéliomas consiste à faire :

une ablation chirurgicale de la partie exophytique de la tumeur qui permet :

a) son examen histologique qui confirme le diagnostic

b) qui a pour effet d'applatir la lésion et de permettre une meilleure action de la Bêtathérapie en renforcant l'importance des doses à la base de la tumeur. Les doses sont habituellement elevées de 12000 r à 10000 r en une période de 5 à 6 semaines ; ces doses seules peuvent se donner en Bêtathérapie car elles sont mieux tolérées que la roentgenthérapie même quand celle-ci est pratiquée à bas voltage.

- SETT en 1961, considère que le nombre des récidives post-chirurgicales au niveau du limbe est très fréquent. Il préfère faire de la Bêtathérapie post chirurgicale. Il rapporte le cas

de 2 épithéliomas et d'une maladie de BOWEN traités ainsi avec guérison sans récidive.

Indications thérapeutiques

Devant une tumeur limbique non pigmentée il faut porter le diagnostic de malignité en s'aidant :

- des données cliniques ;
- de la biomicroscopie ou du cytodiagnostic

mais seul l'examen histologique confirmera ou infirmera le diagnostic clinique.

En pratique dans le traitement radiothérapique de ces tumeurs, il faut faire intervenir la notion de dimensions de celle-ci.

Si la tumeur a un diamètre supérieur à 10 millimètres, il faut faire de la téléroentgenthérapie ; on peut faire une exérèse chirurgicale préalable, suivie immédiatement d'un traitement radiothérapique complémentaire.

Si la tumeur est inférieure à 10 millimètres contacthérapie.

Quelques principes généraux en radiothérapie :

1- Le traitement utilisant les radiations qu'il s'agisse de RX ou de corps radioactifs, doivent toujours être confiés au radiothérapeute en collaboration avec l'ophtalmologiste qui surveillera le malade pendant et aprés le traitement.

2- Une tumeur déjà traitée antérieurement est toujours plus radio résistante qu'une tumeur non encore traitée.

3- La radiothérapie doit d'emblée être pratiquée à la dose nécessaire et suffisante.

4- Les doses doivent être données avec un grand étalement dans le temps.

Aprés cet exposé, nous allons rapporter 29 observations d'épithéliomes limbiques confirmés histologiquement et traités à la Fondation Curie.

∴

RAPPORT DES 29 OBSERVATIONS TRAITEES A LA FONDATION CURIE

OBSERVATION N° I - Edmond F..., 53 ans

- Début : mai 1949

- Première consultation à la Fondation Curie en Novembre 1949.

- A l'examen : épithélioma du limbe et de la cornée de l'oeil gauche, situé à 9 heures et s'étendant en dedans sur la conjonctive bulbaire, mesurant 3 x 3 mm. Légèrement surélevé par rapport à la surface cornéenne ; vascularisation périphérique se terminant en anse à la surface de la tumeur. Aspect granuleux.

- Histologie : prolifération anaplasique de l'épiderme sans rupture de la basale. L'aspect est celui d'un épithélioma in situ.

- Traitement : Contacthérapie : 6.000 R en 12 séances étalement : 26 jours.

- Résultat : guérison clinique apparente.

- Surveillance :

. 1956 : donc 7 ans plus tard apparition d'opacités cristalliniennes dans la partie externe du cristallin gauche.

. 1960 : Cataracte complète gauche ; télangiectasies conjonctivales gauches importantes.

OBSERVATION N° 2 : Marius L..., 59 ans.

- Début : 1952, petite lésion rougeâtre de la région limbique gauche.

Ablation chirurgicale de cette tumeur à plusieurs reprises, qui réapparait en 1 à 2 semaines.

- Première consultation à la Fondation Curie, en Novembre 1955.

- Examen clinique : au niveau du limbe et de la cornée de l'oeil gauche, on constate une tumeur aplatie, à surface blanchâtre, un peu irrégulière avec une vascularisation en tortillons. Cette tumeur envahit le limbe entre 3 et 5 heures sur environ 1 mm de large, et se prolonge en dedans sur une longueur de 6 mm. Sa teinte est saumonnée. La conjonctive est épaissie et plusieurs vaisseaux dilatés y aboutissent.

- Histologie : prolifération epithéliomateuse de l'épiderme.

- Traitement : contacthérapie : 10.000 R en 21 séances.
étalement : 29 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance :

. 1958 : donc 6 ans plus tard, apparition d'opacités cristalliniennes de l'oeil gauche.

. 1960 : cataracte complète gauche.

. .

OBSERVATION N° 3 - Paul B..., 62 ans.

- Début : 1954, petite lésion de la conjonctive bulbaire de l'oeil gauche à tendance extensive ; augmentation rapide de volume depuis quelques mois.

- Première consultation à la FOndation Curie, en Mai 1956.

- Examen clinique : on constate une tumeur occupant la conjonctive palpébrale dans la partie interne, sur une hauteur de

8 mm et une largeur de 6 mm et atteignant le limbe en 9 et 7 heures. Toute la partie interne de la tumeur fait une légère saillie. Vascularisation importante de la conjonctive et trés nombreux tortillons à la surface.

- Histologie : Epithélioma intra-épithélial.

- Traitement : contacthérapie : 5.200 R en 13 séances étalement : 29 jours.

- Résultats : guérison apparente.

- Surveillance : pas de complications à ce jour.

- Recul : 10 ans.

. .

OBSERVATION N° 4 - Léon G..., 70 ans.

- Début : avril 1956? par une irritation conjonctivale ; à cette époque envahissement conjonctival de la cornée vers 10 heures.

- Première consultation à la Fondation Curie en juillet 1956.

- Examen clinique : envahissement de la cornée de l'oeil droit surtout dans la partie la plus centrale. Vascularisation depuis le limbe, occupant le I/3 de la cornée de 1 heure à 7 heures, cachant une partie de la pupille. Injection périkératique.

- Histologie : atypies cellulaires, histologie non concluante.

- Traitement : contacthérapie : 5400 R en 10 séances : étalement : 22 jours.

- Résultat : guérison apparente.

- Surveillance : cristallin transparent.

- Recul : 2 ans ; malade décédé d'une hémiplégie.

. .

OBSERVATION N° 5 - Antoine G..., 89 ans.

- Début : 1955.

- Première consultation à la Fondation Curie en juillet 1956.

- Examen clinique : tumeur arrondie de 7 x 5 mm siégeant au niveau de la région limbique temporale droite, empiétant de 1 mm sur la cornée ; de gros vaisseaux conjonctivaux irriguent la tumeur.

- Histologie : tumeur papillomateuse suspecte de malignité.

- Traitement : contacthérapie : 5.200 R en 13 séances.
étalement : 15 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.
chûte des cils.

- Surveillance :

. 1959 : donc 3 ans plus tard apparition d'une cataracte de l'oeil droit qui se complète en 2 ans.

- Recul : 9 ans. Décédé en Janvier 1965 sans soupçon d'affection tumorale.

.
. .

OBSERVATION N° 6 - Edmond N..., 69 ans.

- Début : date inconnue.

- Première consultation à la Fondation Curie, en Mai 1956.

- Examen clinique : au niveau du limbe droit, tumeur dure, vascularisée à sa base et qui présente au biomicroscope de très nombreux tortillons vasculaires.

- Histologie : Epithélioma spino-cellulaire.

- Traitement : contacthérapie : 5.200 r en 13 séances.
étalement : 36 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance :

. 1960 : donc 4 ans plus tard, apparition d'opacités en soucoupes postérieures du cristallin droit.

. 1964 : cataracte complète de l'oeil droit.

- Recul : 10 ans.

OBSERVATION N° 7 - Antoine R..., 67 ans.

- Début :

en février 1956, le malade est alors opéré d'un épithélioma de la conjonctive bulbaire évolué, envahissant toute la cornée de l'oeil gauche. On pratique un barrage diathermique et une autoplastie conjonctivale comblant toute la plaie opératoire ; l'histologie alors pratiquée, révèle : un épithélioma conjonctival pavimenteux.

en septembre 1956, récidive, 7 mois plus tard. Donc :

- Première consultation à la Fondation Curie, en décembre 1956.

- Examen clinique : tumeur étendue envahissant la conjonctive limbique et la cornée de l'oeil gauche de 4 heures à 11 heures 30. Cette tumeur trés saillante avec vascularisation en tortillons s'étend surtout en bas et en dedans. De nombreux vaisseaux provenant de la région de l'angle interne et du cul-de-sac inférieur se dirigent vers la base de la tumeur.

A noter que l'oeil droit a été énucléé en 1914, pour blessure de guerre.

- Histologie : épithélioma épidermoïde superficiel végétant.

- Traitement : roentgenthérapie pénétrante 200 KV
5.000 R en 49 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance : dystrophie cornéenne importante de l'oeil gauche. Acuité visuelle : I/40.

- Recul : 10 ans.

.
. .

OBSERVATION N° 8 - Hippolyte R..., 53 ans.

- Début : 1954.

- Première consultation à la Fondation Curie en juin 1956.

- Examen clinique : infiltration membraneuse du limbe de l'oeil droit, entre 2 heures 30 et 5 heures, de coloration blanchâtre, avec vascularisation très importante.

- Histologie : épithélioma intra-épithélial.

- Traitement : contacthérapie : 5.200 R en 13 séances étalement 29 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance :

. I960 : donc 4 ans plus tard, apparition d'opacités cristalliniennes localisées à la capsule postérieure. Puis, accentuation progressive des opacités. Télangiectasies.

- Recul : 10 ans.

.
. .

OBSERVATION N° 9 - Blanche R..., 63 ans.

- Début : avril 1954, apparition d'une tumeur de l'oeil droit. Antécédents de kératite au niveau de cet oeil à l'âge de 13 ans, avec comme séquelles, persistance d'un certain degré d'opacité cornéenne.

- Première consultation à la Fondation Curie : en Novembre 1956.

- Examen clinique : au niveau de la cornée, existe une nappe de tissu fortement vascularisée avec quelques petites hémorragies et de nombreux petits pelotons vasculaires qui recouvrent la moitié supérieure de la cornée et une partie du limbe en dehors. A cette nappe, aboutissent de nombreux vaisseaux dilatés. En dehors sur la conjonctive bulbaire, sur le méridien de 9 heures jusqu'au niveau de l'angle externe se trouvent 3 petites élevures planes, disposées en trèfle, trés vascularisées par de nombreux pelotons vasculaires. L'épreuve au 32 p montre au bout de 48 heures une fixation importante.

Fond d'oeil et cristallin normaux.

- Histologie : Epithélioma épidermoïde paraissant peu infiltrant .

1er traitement : téléroentgenthérapie.
3.000 R en 34 jours.

- Résultats : trés vives réactions conjonctivales et cornéennes à la suite du traitement.

Myosis et synéchies iriennes.

Arrêt du traitement à la suite de cette réaction.

Un infarctus du myocarde en décembre 1956 empêche la reprise du traitement.

- Surveillance : guérison clinique apparente jusqu'en avril 1958 ; donc durant 2 ans, date à laquelle on découvre une Récidive intéressant la conjonctive bulbaire, la cornée, le limbe.

2ème traitement : contacthérapie 5.400 R.
en 9 séances ;
étalement sur 18 jours.

- Résultats : guérison clinique.

- Surveillance : apparition progressive dans les mois qui suivent d'une cataracte.

Synéchies, télangiectasies conjonctivales.

- Recul : 4 ans, décédée en 1963 d'un cancer utérin avec métastases.

. . .

OBSERVATION N° IO - Alphonse G..., 55 ans.

- Début : mal connu. En décembre 1957, ablation chirurgicale d'une tumeur du limbe de l'oeil gauche qui s'étendait de 11 h à 8 h. avec gros pédicules vasculaires allant vers le repli semi-lunaire.

- L'histologie alors pratiquée montre un épithélioma malpigien spino-cellulaire ; on signale alors qu'il ne semble pas que l'ensemble de la tumeur ait été excisé.

- Première consultation à la Fondation Curie : en décembre 1957.

- Examen clinique : il subsiste une tumeur épaississant la conjonctive surtout au voisinage de la caroncule et du repli semi-lunaire avec quelques pelotons vasculaires formant une nappe sur la partie toute interne de la conjonctive bulbaire. Au niveau de la zone excisée, la sclérotique est parfois mise à nue. Cristallin transparent.

- Histologie : prolifération acanthosique suspecte.

- Traitement : Téléroentgenthérapie.
5.200 R. en 47 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance : Aspect xérotique de la conjonctive, un peu blanchâtre, surtout au niveau de la caroncule et du repli semi-lunaire. Cristallin transparent.

- Recul : 4 ans. Malade décédé en Novembre 1961.

. . .

OBSERVATION N° II - Maurice C..., 55 ans.

- Début : date mal connue. Au début de l'année 1958, on note une vaste tumeur de la conjonctive bulbaire avec, en bas, une fusée très vascularisée.

- Première consultation à la Fondation Curie en Mars 1958.

- Examen clinique : tumeur végétante du limbe et de la conjonctive ; la partie interne qui répond au limbe et empiète sur la cornée a un aspect blanchâtre ; la partie qui répond à la conjonctive bulbaire a un aspect plus rosé. Importante vascularisation surtout à sa partie externe. La tumeur mesure 15 x 9 mm.

- Histologie : Epithélioma épidermoïde spino-cellulaire.

- Traitement :

1- Chirurgical : large exérèse avec coagulation des vaisseaux.

2- Contacthérapie : 5.200 R en 13 séances.
étalement : 31 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance :

. 1958 : oeil un peu douloureux.

. 1965 : acuité visuelle de l'oeil droit : nulle.

- Recul : 8 ans.

. .
. .

OBSERVATION N° I2 - Théophile D..., 70 ans.

- Début : ablation chirurgicale en Juillet 1958, d'une tumeur limbique. On pratique un barrage diathermique, suivi d'ablation de la tumeur et diathermocoagulation de la région aprés exérèse. L'histologie révèle qu'il s'agit d'un épithélioma spino-cellulaire.

- Première consultation à la Fondation Curie en septembre 1958.

- Examen clinique : on note une petite tâche noirâtre en relief entre 7 h et 8 h paraissant être une récidive. A la lampe à fente il existe une petite néoformation au niveau de cette lésion.

- Histologie : Epithélioma épidermoïde spino-cellulaire avec évolution parakératosique complète en cordons jointifs.

- Traitement : contacthérapie : 5.200 R en 13 séances.
étalement sur 29 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Recul : 3 ans. Malade décédé en Mai 1961 d'une crise cardiaque.

.
. .

OBSERVATION N° I3 - Stanislava D..., 49 ans.

- Début : vers octobre 1957, le malade consulte à la Pitié. On note une petite tumeur à 5 heures au voisinage du limbe, mobile mais adhérente à la conjonctive bulbaire un peu au-dessus du cul-de-sac. Trés riche vascularisation en tortillons à la base et au sommet de cette tumeur qui mesure 7 x 4 mm.

- Histologie : épithélioma spino-cellulaire.

- Traitement : chirurgie. Exérèse avec coagulation des vaisseaux puis téléroentgenthérapie : 5.000 R en 47 jours.

- Résultats : en juin 1958. Guérison clinique apparente.

- Surveillance : n'a jamais consulté depuis.

.
. .

OBSERVATION N° I4 - Louise G..., 48 ans.

- Début : en juin 1957, la malade constate une petite néoformation blanchâtre dans le segment nasal de la conjonctive bulbaire de l'oeil droit.

en février 1958, on pratique une exérèse suivie d'une électro-coagulation.

- Histologie : épithélioma spino-cellulaire.

- Première consultation à la Fondation Curie, en février 1958.

- Examen clinique : on note qu'il subsiste un bourgeonnement avec de nombreux tortillons vasculaires. Cette tumeur se présente sous forme d'une languette translucide s'étendant entre 11 et 5 h, au niveau du limbe droit, empiétant de 1 mm sur la cornée. La conjonctive bulbaire entre 3 h et 5 h est un peu irrégulière et fortement vascularisée.

- Histologie : épithélioma spino-cellulaire parakératosique.

- Traitement : contacthérapie, 5.200 R. en 13 séances étalement 20 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.
léger épaississement cicatriciel de la conjonctive.

- Surveillance :

. 1963 : donc 6 ans après le traitement, petites télangiectasies sus-conjonctivales.

. 1964 : petite opacité cupuliforme du cristallin droit.

. 1966 : idem.

- Recul : 8 ans.

. .

OBSERVATION N° I5 - Saïd H..., 30 ans.

- Début : imprécis.

- Examen clinique : en juillet 1958. Tumeur de la conjonctive bulbaire à 3 h envahissant légèrement le limbe et la cornée, avec saillie d'environ 1 mm sur le plan conjonctival. Vascularisation importante de la base avec nombreux points pigmentés à la surface de la tumeur.

- Histologie : Epithélioma spino-cellulaire.

- Traitement : en présence de cette pigmentation on décide d'intervenir, en juillet 1958. Diathermo-coagulation de tous les vaisseaux de la conjonctive aboutissant à la tumeur puis ablation large, coagulation de la surface cruentée.

- Puis : contacthérapie : 5.000 R.

- Résultats : guérison clinique apparente en novembre 1958.

- Recul : n'a pas consulté depuis cette date.

. .

OBSERVATION N° I6 - Albert L..., 73 ans.

- Début : adressé par le centre hospitalier de Rouen, pour un épithélioma du limbe gauche, d'aspect typique avec anse vasculaire de chaque lobule et gros pédicule vasculaire venant de la caroncule et de la région supérieure de la conjonctive. La tumeur occupe la moitié du limbe gauche, s'étendant de la cornée jusqu'au repli semi-lunaire sur 10 mm environ, saillant de 6 mm s'étendant en largeur de 3 mm sur la cornée. Biopsie.

- Première consultation à la Fondation Curie, en avril 1958.

- Examen clinique : la quasi totalité de la tumeur située entre le limbe et le repli semi-lunaire a été enlevée par la biopsie : il persiste au niveau du limbe une languette translucide s'étendant de 8 h à 12 h, large d'à peine 1 mm.

- Histologie : épithélioma papillaire du groupe épidermique ébauche d'évolution épidermoïde avec prédominance de cellules basales.

- Traitement : contacthérapie 5.200 R en 13 séances. étalement : 29 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Recul : 8 ans.

.
. .

OBSERVATION N° I7 - Henri Q..., 72 ans.

- Début : imprécis.

- Première consultation à la Fondation Curie, novembre 1958.

- Examen clinique : petite tumeur grisâtre à 8 h du limbe de l'oeil gauche, irrégulière, mamelonnée de 5 à 6 mm de diamètre. A la lampe à fente, gros vaisseaux dilatés occupant tout le segment de la conjonctive bulbaire entre 8 h et 10 h aboutissant à la tumeur et empiétant de 18 mm sur la partie interne de la cornée.

- Histologie : épithélioma intra-épithélial sans rupture de la basale.

- Traitement : contacthérapie 5.000 R en 12 séances. étalement sur 27 jours.

- Résultats : la tumeur a complétement disparu mais il existe un épaississement de la conjonctive au voisinage de la caroncule avec nombreux tortillons vasculaires à ce niveau. Une deuxième série de séances de contacthérapie est refusée par le malade.

- Recul : 3 ans, malade décédé d'une hémorragie cérébrale.

.
. .

OBSERVATION N° I8 - François W..., 72 ans.

- Début : aux environs de mai 1957. Opéré en novembre 1957. L'histologie montre un épithélioma spino-cellulaire bien différencié. Récidive rapide.

- Première consultation à la Fondation CUrie, en novembre 1958.

- Examen clinique : tumeur arrondie siégeant au niveau de la partie externe du limbe de l'oeil gauche et s'étendant sur la conjonctive bulbaire.

Y aboutissant, de nombreux vaisseaux en tortillons et un gros vaisseau. Dans la partie inférieure du limbe s'étend un bourgeonnement de la tumeur entre 4 et 6 h. qui présente les mêmes caractères vasculaires que la tumeur principale. INfiltration légère de la conjonctive en direction du cul de sac inférieur.

- Histologie : néoproduction verruqueuse ou épithélioma-teuse de faible évolutivité, dite "in situ".

1er Traitement : téléroentgenthérapie
4.350 R en 42 jours.

Contacthérapie : 2.000 R. : 5 séances sur étalement de 10 jours.

- Résultats : cette tumeur trés étendue avec destruction de l'iris en profondeur, impose des réserves quant au pronostic. Guérison apparente jusqu'en juin 1960.

- Surveillance : 1960.

. I960 : donc 2 ans plus tard, récidive de la tumeur de la conjonctive bulbaire de l'oeil gauche de 3 à 6 h et sétendant en dehors sur 9 mm, infiltrant légèrement la cornée qui est le siége de très nombreux tortillons vasculaires.

Petites hémorragies sous-conjonctivales.

Biopsie.

- Histologie : épithélioma différencié en récidive.

2ème traitement : énucléation avec exentération large de la conjonctive et des tissus orbitaires.

. .

OBSERVATION N° I9 - Fernand B..., 54 ans.

- Début : en 1954.

Opéré une première fois en 1954.
Récidive en 1956, seconde intervention.
Récidive en 1957, troisième intervention.
Récidive en 1959.

- Première consultation à la Fondation Curie, en mars 1959.

- Examen clinique : tumeur du limbe gauche entre 2 et 5 h; très vascularisée à sa base, avec nombreux tortillons vasculaires en profondeur. Sa taille est de 7 x 8 mm et empiète largement sur la cornée. En regard existe un ptérygion qui ne parait pas dégénéré.

- Histologie : débris minuscules provenant de végétations papillomateuses suspectes, cellules un peu atypiques, rares mitoses.

- Traitement : contacthérapie 5.200 R. 13 séances.
étalement : 30 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance : quelques opacités cristalliniennes.

. I962 : donc 3 ans aprés le traitement, vascularisation importante de la partie supérieure du limbe.
Début d'opacification de la cornée, partie supérieure.

. I964 : en 5 ans, cataracte gauche complète.

- Recul : 7 ans.

. .
. .

OBSERVATION N° 20 - Julien P... B..., 56 ans.

- Début : décembre 1958. Consulte à Bruxelles : on note une petite tumeur blanchâtre, très limitee, au niveau du limbe de l'oeil gauche vers 9 h. D'aspect irrégulier, mais sans tortillons vasculaires.

Ablation chirurgicale de cette tumeur ; quelques semaines plus tard, récidive d'allure kystique sans vascularisation à la lampe à fente. On porte alors le diagnostic de BOWEN ou de leucoplasie.

En février 1959, extension de la tumeur :

- Première consultation à la Fondation Curie, en Mars 1959.

- Examen clinique : on note une tumeur localisée à 9 h au niveau du limbe empiétant sur la cornée : mesurant 3,5 mm x 2,5 mm avec vaisseaux convergents qui vascularisent la base de la tumeur.

- Histologie : non concluante.

- Traitements : contacthérapie : 5.000 R en 12 séances.
étalement : 25 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.
cristallin transparent.

- Surveillance : pas de complication

- Recul : 7 ans.

OBSERVATION N° 21 - Jean L..., 56 ans.

- Début : découverte d'examen systématique (lunettes) en décembre 1958, d'une tumeur de la partie interne du limbe droit de 4 mm de diamètre.

Ablation de la tumeur en février 1959, par diathermocoagulation.

- Première consultation à la Fondation Curie : en février 1959.

- Examen clinique : au niveau du limbe de l'oeil droit entre 2 et 4 h existent deux petites tumeurs d'un blanc opalescent. La supérieure du volume d'une tête d'épingle, l'inférieure plus grande de 2 x 1 mm. Reliquats ou récidives ?

En dehors, aspect trés tomentueux de la conjonctive bulbaire probablement cicatriciel;

- Histologie : epithélioma spino-cellulaire.

- Traitement : contacthérapie, 5.000 R en 11 séances. étalement sur 23 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance :

. I964 : donc 5 ans aprés le début du traitement, apparition de quelques opacités postéro-internes du cristallin D.

- Recul : 7 ans.

.
. .

OBSERVATION N° 22 - Germaine P..., 58 ans.

- Début : 1958, un an avant la première consultation.

- Première consultation a la Fondation Curie : mai 1959.

- Examen clinique : petite tumeur au voisinage du limbe gauche empiétant sur celui-ci vers 3 h. De couleur saumonnée, trés vascularisée, aussi bien à sa base qu'à sa partie interne.

- Histologie : prolifération épidermique suspecte.

- Traitement : contacthérapie 5.200 R en 13 séances. Etalement 28 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance :

. I965 : donc 6 ans aprés la fin du traitement, petite opacité du cristallin gauche, dans sa partie externe.

- Recul : 7 ans.

.
.

OBSERVATION N° 23 - Emile G..., 55 ans.

- Début : 1943. Brûlures par le phosphore suivies de néoformations de la conjonctive de l'oeil droit à type de ptérygions cicatriciels.

. 1956 : maladie de B.B.S. à forme pulmonaire.

. 1957/58 : greffes à plusieurs reprises des lésions conjonctivales et cornéennes.

. 1959 : nouvelle intervention pour lésions conjonctivales de l'oeil droit. Un examen histologique pratiqué alors, montre la dégénérescence maligne.

- Première consultation à la Fondation Curie, janvier 1960.

- Examen clinique : au niveau de la conjonctive palpébrale de l'oeil droit, gros épaississement avec aspect pavimenteux. Véritable symblepharon emplissant complètement le cul-de-sac inférieur en dehors, avec épaississement de toute la conjonctive bulbaire predominant en dehors, et s'étendant sur le globe ainsi qu'à la surface de la cornée ; celle-ci est d'ailleurs complètement opaque et vascularisée. La paupière supérieure est moins envahie car on peut la réduire partiellement.

- Histologie : Epithélioma de surface dont l'anaplasie relative et la présence de mitoses sont manifestement suspectes.

- Traitement : l'oeil étant perdu au point de vue fonctionnel on commence par la téléroentgenthérapie à la dose de 5250 R.

- Résultats : bourgeons affaissés et remplacés par une zone épithélialisée.

- Surveillance : opacification de la cornée.

1 mois après le début du traitement apparition d'un petit ganglion prétragien droit, de 3 à 4 mm, induré, mobile. La ponction ganglionnaire révèle la présence massive de cellules néoplasiques provenant d'un épithélioma épidermoïde.

- Traitement : on fait un deuxième champ sur le ganglion 4950 R.

- Résultats : l'adénopathie disparait.

- Surveillance : atrophie oculaire. ON décide :

- Traitement : énucléation de l'oeil droit en décembre 1960.

- Résultat et surveillance : en avril 1962, soit 1 an I/2 plus tard, récidive sous forme d'une importante tumeur occupant le fond de l'orbite.

- Traitement : exanthération orbitaire.

- Recul : 4 ans ; malade décédé en 1964.

. .

OBSERVATION N° 24 - Alexandre L..., 76 ans.

- Début : en 1960. Découverte d'une tumeur du limbe droit lors d'un examen oculaire.

- Examen clinique : petite tumeur limbique droite, rosée, siégeant sur la conjonctive bulbaire, mesurant 5 mm de diamètre, avec vascularisation de la base et nombreux tortillons vasculaires sur la tumefaction. Celle-ci est très légèrement mobile sur les plans profonds et s'etend jusqu'au limbe, empiétant de 0,5 cm sur celui-ci vers 9 h.

- Histologie : fragment conjonctival épaissi, à cellules épineuses. Anomalies cytologiques, mitoses rares. Aspect suspect, mais aucun caractère infiltrant n'apparait sur ce fragment.

- Traitement : contacthérapie 5.600 R en 14 séances.
étalement 34 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance :

. 1964 : donc 4 ans aprés le début du traitement, apparition d'opacités cristalliniennes droites.

- Recul : 6 ans.

. .

OBSERVATION N° 25 - Charles le N..., 40 ans.

- Début : en novembre 1959, alors que le malade était hospitalisé à l'hôpital Necker pour un cholestéatome de l'oreille interne, d'une infiltration de la conjonctive bulbaire de l'oeil gauche.

- Première consultation à la Fondation Curie, novembre 1960.

- Examen clinique : lésion d'environ 7 mm de diamètre siégeant à la partie externe vers 3 h à cheval sur le limbe droit, vascularisée à sa base et présentant de nombreux tortillons vasculaires. Il faut noter également la présence d'une tumeur bourgeonnante de la face interne de la narine gauche.

- Histologie :

A- Tumeur limbique : épithélioma in situ de la conjonctive ; lésion bien circonscrite, caractérisée par l'hyperplasie des cellules malpighiennes faites d'éléments irréguliers, nombreux, possédant des mitoses anormales.

B- Tumeur nasale : épithélioma épidermoïde spinocellulaire :

- Traitement :

A- Limbe : contacthérapie : 5.200 R en 13 séances.
étalement : 31 jours.

B- Narine : contacthérapie : 5.800 R en 42 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance: pas de complication oculaire ni de récidive.

- Recul : 6 ans.

. .

OBSERVATION N° 26 - Justin R..., 69 ans.

- Début : en février 1960, sensation de corps étrangers dans la partie externe de l'oeil gauche, suivie rapidement de l'apparition d'une petite saillie blanchâtre.

fin février, ablation au bistouri électrique.

Examen histologique : épithélioma spino-cellulaire de la conjonctive avec noyaux monstrueux.

- Première consultation à la Fondation Curie : mars 1960.

- Examen clinique : conjonctive un peu épaissie et trés vascularisée au niveau de l'exérèse. Présence d'une petite tache sur la nature de laquelle on ne peut être affirmatif.

Récidive ou cicatrice ?

- Traitement : contacthérapie 5.200 R en 13 séances.
étalement : 32 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance :

. Juin 1960 : donc 3 mois environ après le traitement d'un petit ganglion prétragien gauche ainsi que d'un ganglion sous-maxillaire gauche. La ponction cytologique montre un frottis riche en éléments lymphoïdes, absence de cellules néoplasiques de type épithélial.

. Mai 1960 : quelques télangiectasies conjonctivales cristallin transparent. Persistance de la guérison clinique.

- Recul : 6 ans.

. .

OBSERVATION N° 27 - Alice B..., 60 ans.

- Début : juillet 1961, petite tumeur blanche, vascularisée à sa base, dont le volume augmente rapidement.

- Première consultation à la Fondation Curie, septembre 1961.

- Examen clinique, au niveau de la conjonctive bulbaire gauche à 9 h, petite tumeur au voisinage immédiat du limbe, de coloration blanc-rosée, assez saillante, mesurant 6-7 mm de diamètre, très vascularisée à sa base et présentant quelques tortillons vasculaires.

- Histologie : épithélioma épidermoïde faiblement parakératosique.

- Traitement : contacthérapie, 5.200 R. en 13 séances, étalées sur 28 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance : absence de complication.

- Recul : 5 ans.

OBSERVATION N° 28 - Joseph C..., 67 ans.

- Début : 1959, apparition d'une néoformation de la conjonctive et du limbe gauche.

- Première consultation à la Fondation Curie, Mai 1961.

- Examen clinique : lésion un peu mammelonnée, siégeant sur la conjonctive bulbaire, entre 2 et 4 h, envahissant le limbe dans sa partie externe. Vascularisation importante de la base.

- Histologie : epithélioma spino-cellulaire.

- Traitement : contacthérapie : 5.200 R en 13 séances
étalement : 29 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance : pas de complications.

- Recul : 5 ans.

OBSERVATION N° 29 - Léon L..., 67 ans.

- Début : fin avril 1961.

- Première consultation à la Fondation Curie, juillet 1961.

- Examen clinique : tuméfaction importante s'étendant sur le globe, depuis le limbe de l'oeil droit dans sa partie externe de 5 h à 11 h jusqu'à 15 mm en dehors, sur la conjonctive bulbaire. La tuméfaction est rosée, saillante, trés vascularisée, à sa base avec de nombreux tortillons. Sa taille est de 15 x 12 mm et son épaisseur de 1 à 3 mm.

- Histologie : tumeur papillo-condylomateuse suspecte mais purement exophytique sans rupture de la basale. Les supports conjonctifs des végétations épithéliales sont trés vascularisés et télangiectasiques. Le degré de malignité parait faible.

- Traitement : contacthérapie : 5.200 R en 13 séances.
étalement : 29 jours.

- Résultats : guérison clinique apparente.

- Surveillance : absence de complication oculaire.

- Recul : 2 ans. Décédé à l'âge de 69 ans en 1963.

ANALYSE ET COMMENTAIRES DES OBSERVATIONS

On peut retenir de l'analyse des observations un certain nombre de faits :

1- Il existe une nette prédominance du sexe masculin. Sur les 29 épithéliomas ou affections suspectes nous avons relevé : 5 cas intéressants des femmes. 1 femme pour 5 hommes.

2- L'âge moyen de survenue est de 61 ans. C'est la moyenne arithmétique des âges des 29 malades étudiés qui nous donne ce chiffre, à condition de ne pas tenir compte des sexes.

Les âges extrêmes furent 30 ans et 89 ans. Dans le premier cas, il s'agissait d'un musulman, originaire d'Afrique du Nord chez lequel il fut difficile de faire préciser la date approximative d'apparition des lésions. On ignore également si le malade avait présenté dans les antécédents un trachome.

3- On note une égale fréquence d'atteinte des 2 yeux compte-tenu du nombre impair de sujets composant les observations citées, on peut dire que la probabilité de survenue de l'affection est de 50 % pour chaque oeil.

Ainsi, on dénombre 15 atteintes de l'oeil droit pour 14 de l'oeil gauche.

4- L'histologie montre qu'il existe une nette prédominance des épithéliomas spino-cellulaires : 14 cas sur 29 observations. Cette prédominance ne s'affirme que par rapport aux différentes lésions précancéreuses ; ou suspectes retrouvées.

La maladie de BOWEN est retrouvée dans 6 cas ; l'âge moyen de survenue est de 56 ans.

Trois de ces observations sont intéressantes l'observation n° I8, montre que chez ce malade dans un premier temps survient un épithélioma spino-cellulaire que l'on opère. Sur la cicatrice apparait rapidement un processus hyperplasique, histologie faite, il s'agit d'une maladie de BOWEN.

Dans un troisième temps apparition d'un épithélioma spino-cellulaire.

La filiation semble ici assez nette.

La deuxième (observation n° 25), nous montre un exemple d'association néoplasique.

La troisième (observation n° 23) montre le cas d'un épithélioma vraisemblablement secondaire à un agent chimique ; ici le phosphore, délai d'apparition 17 ans. Elle révèle en outre combien il faut être circonspect dans l'interprétation des données de l'histologie, puisque l'épithélioma de surface "suspect de malignité" s'avéra particulièrement évolutif.

3 papillomes suspects.

2 histologies non concluantes :

- la première (n° 20) avait été opérée et constituait donc une récidive ;

- la seconde ne permet pas d'étude évolutive. Le malade étant décédé d'une hémiplégie 2 ans après le traitement.

5- Sur les 29 malades, nous disposons seulement de 2I cas ayant un recul minimum de 5 ans :

7 malades moururent au cours de l'évolution.

On retrouve des causes précises à 4 d'entre eux :

- une crise cardiaque ;
- un cancer utérin avec métastases ;
- une hémorragie cérébrale ;

- une hémiplégie ;

- on peut ajouter l'observation n° 5, malade âgé de 89 ans qui présenta un recul de 9 ans donc sur les 7 cas :

. 1 doit être retiré puisqu'il présente un recul supérieur à 5 ans (9 ans) ;

. 2 cas n'ont pas la cause de leur décés précisé. Ils étaient respectivement agés de 55 et 67 ans ;

. il reste 2 cas de malade perdu de vue, n'étant pas revenus aux consultations, dans un délai de 5 ans.

Sur les 2I malades ayant un recul minimum de 5 ans, on trouve une seule récidive. Encore s'agissait-il d'une forme étendue, supérieure à 10 mm de diamètre (observation n° 25).

Les complications oculaires ont été les suivantes sur les malades traités par roentgenthérapie :

- soit pénétrante ;
- soit de contact.

Les complications cornéennes furent rares :

- une dystrophie cornéenne entrainant une acuité visuelle à I/40
- une kératite ;
- quatre télangiectasies conjonctivales bulbaires observées en général tardivement ;
- 7 cataractes :

. 2 cataractes sur les 3 survivants atteints d'épithéliomas étendus ;

. 5 cataractes totales sur les 17 cas limités traités par contacthérapie apparues respectivement avec un recul de 2 à 7 ans et complétées au minimum en 2 ans maximum en 5 ans ce qui

fait un rapport de 7/21 soit 33 %. 4 autres complications cristalliennes étaient des opacités polaires postérieures en cupule.

L'apparition de toutes ces complications a toujours été tardive d'où la nécessité absolue pour se rendre compte de la valeur de la thérapeutique de suivre ces malades régulièrement tous les ans et pendant une période supérieure à 5 ans.

∴

C O N C L U S I O N

Les tumeurs épithéliales se développant sur le segment antérieur de l'oeil, prédominent au niveau du limbe scléro-cornéen qui constitue leur lieu d'élection.

Ceci s'explique par les considérations histo-physiologiques que nous avons évoquées ; à savoir :

- zone frontière avec modifications histologiques importantes ;
- zone très active au point de vue métabolique ;
- zone exposée aux agressions du monde externe.

Elles revêtent trois types le plus souvent hyperplasie épithéliale, hyperplasie papillaire ou épithélioma.

La distinction clinique et histologique entre ces trois types n'est pas toujours aisée en raison de l'existence de forme de transition d'identification difficile.

En ce qui concerne les moyens de diagnostic les avis divergents selon les auteurs, mais, l'excision biopsique suivie de l'examen histologique rallie la majorité des suffrages.

Leur bon pronostic est dû en partie :

- à leur évolution lente ;
- à leur accessibilité, elles attirent très rapidement l'attention du malade ou de son entourage ;
- à leur siège dans une région relativement isolée avec absence quasi constante d'adénopathie et de métastases.

Mais surtout à leur grande curabilité grâce à la radiothérapie :

- soit radiothérapie de contact (50 KV) pour les lésions limitées inférieures à 1 cm de diamètre ;

- soit radiothérapie pénétrante (180-200 KV) pour les lésions plus étendues.

Des complications peuvent se rencontrer malgré un traitement bien conduit, ce qui montre l'existence incontestable d'une susceptibilité individuelle aux radiations.

Néanmoins les bons résultats obtenus font que la rentacthérapie reste une technique de choix dans le traitement des épithéliomas limbiques.

LE DOYEN	LE PRESIDENT	LE RECTEUR
BROUET	OFFERT	ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

ALA ELDIN BARRADAHN - Limbal tumours. A review of ten cases successfully treated. Afro-asian congress ophtalmology. Cairo (March I-5, 1958) C.R. : Acta Afro-Asian Congress of Ophtalmology 1958 - 509-5I5.

ANGERVALL (L.) et TORQUIST (R.) - Maladie de Bowen de la cornée et de la conjonctive.
Acta Ophtalmologica 1961, n° 5, 39.

ASH (J.E.) and WILDER (H.C.) - Epithelial tumours of the limbus-Amer. Joun. of Ophtalmology. I942, 25, 926-932.

BACLESSE (F.) et ENNUYER (A.) - Indications de la radiothérapie de près, dite de contact, dans le traitement des tumeurs oculo-palpébrales.
Journ. de Radio. et d'électro. I947, 28 pp. 235-237.

BACLESSE (F.), DOLLFUSS (M.A.), HAYE (C.) - Les épithéliomas de la conjonctive bulbaire : traitement par les radiations, résultats éloignés.
Bull. et Mémoires de la soc. Française d'Ophtalmologie,1958 7I pp. I47-I54.

BETOULIERES (P.), BOUDET (C.) et BATTESTI (N.) - La radiothérapie de contact dans le traitement des épithéliomas du limbe scléro-cornéen.
Journ. de Radio. et d'Electro. 3I N° I-2, pp. 92-95.

BILBEREY - Les dyskèratoses précancéreuses de l'épithélium cornéo-conjonctival. Thèse Nancy 1952.

BONAVOLONTA - Su di un raro caso di neoformazione epibulbare bilaterale.
Arch. Ottal. I953, 57/9 - 10 pp. 395-404.

CAMPOS (E.) - Consideraciones sobre a doença de Bowen.
Rev. Bra. oftal. I96I, 20/2 pp. 287-295.

CARDIA (L.), BONACCORSI (A.) - Su un caso di morbo di Bowen - Contributo clinico et istologico.
G. Ital. oftal. I960 I3/3 pp. I79-I89.

CAROLL (J.M.) - A classification of limbal epitheliomas.
Arch. oph. Chicago 1965, 73, 4 pp 545-55I.

CASTROVIEJO (R.) - Bêtathérapie en Ophtalmologie 1957, pp. 525-536. Masson.

CHAOUL (H.) - La roentgenthérapie à courte distance, roentgenthérapie de contact.
Journ. de Radio. et d'Electro, 1958, pp. 290-8 (N° 3I).

CHERVIN (M.) - Epithelioma de la cornea y del limbo esclerocorneal.
Soc. Argent. Oftal. I7 Juin. I959.
Arch. Oft. de Buenos-Aires 1959, 33/7, pp. I23-33.

DEJEAN (C.), BOUDET (C.),-PAYCHA, JAULMES - Tumeurs du limbe scléro-cornéen dues à la maladie du brai.
Montpellier Méd. (Avril 1959) 53-54, 726-728.

DEWULF (L.) - Deux cas d'épithéliomas épibulbaires guéris par la radiothérapie de contact.
Journ. Belg. Radio. I956, 35, 107-12.

DINOLT (R.), Mc ADAMS (G.) - Intra-épithelial carcinoma of the limbus.
Amer. Jour. Ophtal. I956, 42-44, 1, 630-33.

DOLLFUSS (M.A.) - Les complications oculaires des radiations, radium et rayons X.
Ann. d'Occ I940, 177, 1641.

DOLLFUSS (M.A.) - Que peut-on attendre de la radiothérapie dans la cancérologie oculaire ?
Bull. Soc. Opht. de France 195I, 4, 502.IO.

DOLLFUSS (M.A.), GUERIN (R.A.), GUERIN (M.T.) - Utilisation des Radio-Isotopses dans le diagnostic des tumeurs oculaires.
Arch. Oph. Paris 1958, 18/I 5-I6.

DOSORETS (B.) - Radioterapia en oftalmologia.
Arch. Oltal. B-Aires 196I, 36-IO, pp. 284-90.

ERBAKAN (S.), AKSU (Y.), SLEM (G.) - Bowen's disease.
Amer. Journ. Opht. I963, 55, pp. 620-623.

FRANCOIS (S.), KLUYSKENS (S.), RAZAY (M.) - Intra-epithelial epithelioma of the conjonctiva and the cornes healed by contact-therapy.
Brit. Journ. Opht. I950, 34-360.

FRANCOIS (S.), RABACY (M.), EVEN (L.) - Tumeurs épithéliales de la conjonctive bulbaire.
Bull. Soc. Belg. Opht. I956, II3, 436-464.

FRENEIX (P.) - Aspects des épithéliomas du limbe.
A propos de deux observations. Thèse, Paris 1957.

GALLOIS (A.), BERTHOD (L.) - Papillomatose dyskératosique pré cancèreuse de la cornée.
Ann. Oculist. I950, 12, 1016.

GILL (E.G.), HARRIS (R.B.) - Bowen's disease intra-epithelial epithelioma.
A case report. Amer. Journ. Opht. I957, 43/I III-I4.

GRAHAM (S.H.), HELWING (E.B.) - Bowen's disease and its relationship to systemic cancer.
Arch. Derm. I96I, 83, 737-58.

GRAYSON (M.) - Intra-epithelioma of the cornea.
Amer. J. Opht. I963, 55, 6 pp. I246-8.

GREAVES (D.P.) - Bowen's disease of the cornea.
Opht. Soc. U.K. April 28-30, 1955.

GREER (C.H.) - Limbal epithelioma with intra-ocular invasion.
Brit. Soc. Opth. I962, 46/5, 306-7.

GROS (C.M.), SPEEG - La bêtathérapie en Ophtalmologie.
Année thérapeutique en ophtalmologie 1953, 4 pp. 377-85.

GOLDBERG (S.R.), BECKER (S.C.), RODENBAUM (H.D.) - Gammaradiations in the treatment of squamous cells carcinoma of the limbus.
Amer. Jour. I963, 55, 4, 8II-8I5.

GOMEZ LEAL (A.) - Tumores epitheliales de la conjonctiva.
Arch. Aso. Ceguera (Mex) I960, 2/I8, I33-45.

GONZALEZ VANFRELL (F.) - Epithelioma primitivo de la conjonctiva y de la cornea, epithelioma limbico.
Arch. Oft. Hisp. Amer. I953, I3/5.

HAAN (H.B. de) MESKER (R.P.), WINKELMAN (S.E.) - A case of morbus Bowen of cornea and conjonctiva.
Ophtalmologica. Basel I963, I45.2.I43.

HAIK (G.M.), LYDA (W.), WAUGH (R.), ELLIS (G.) - Cataract formation following B rays and radium therapy.
Amer. J. Oph. I954, 38, 465-68.

HAUT (J.) - A propos d'un nouveau cas d'épithélioma intra-épithélial. Maladie de Bowen de la Cornée.
Thèse Paris 1963.

HAYE (C.) - Compte-rendu du symposium international de Houston sur les tumeurs oculaires.
Bull. Soc. Opht. de France 1963.

HAYE (C.), HAUT (G.) - Un nouveau cas d'épithélioma intra-épithélial cornéo-conjonctival.
Bull. Soc. Oph. France 1964, 10, 789-92.

HAYE (C.), JAMMET (H.), DOLLFUSS (M.A.) - L'oeil et les radiations ionisantes.
1965 - Paris (Masson édit.)

HERLARY (G.) - Traitment des épithéliomas de la conjonctive bulbaire par les radiations.
Thèse Paris 1949.

HERVOUET (F.) - Les tumeurs de la conjonctive et de la cornée en thérapeutique médicale oculaire.
1957-I-738-60 (Masson édit.)

HORDERN (E.) - Contributions à l'étude de la maladie de Bowen à localisation oculaire.
Thèse Bordeaux 1962.

HUGHES (W.F.) - Beta radiations sources : uses and dangers in treatment of the eyes.
J. Amer. Med. As. August 22, 1959, 170/I7.

IBRAHIM (A.H.) - Post-operative iradiation of epithelioma of limbus.
S.R. Egypt. Med. Ass. I95I, 34, 48-5I.

ILIFF (C.D.) - Diagnosis ant treatment of interesting lesions of the limbus. Coll. Phys. Philadelphia March. I7, I955.
Arch. Oph. (Chicago) 1955, 54/I, 142-3.

JOANNIDES (G.) - Deux cas d'épithélioma du limbe.
Bull. de la Soc. Hellen. Opht. I955, 23 : 294.

JANERT (H.) - Zur präcancerose der cornea und conjunctiva graefe.
Arch. Opht. I956, I57/4, 380-96.

KAHE (S.) - Epithélioma du limbe traité par application de strontium 90.
Acta Ophtal. (KBH), 1954, 32/I, pp. 69-75.

KAMEL (S.) - Bowen's disease of the cornea.
Bull. Opht. Soc. Egypt. I960.

KLEIBIG (W) - Morbus Bowen un Auge. Deutsche. Opht. Ges. Berlin 26-29.
Septembre I960. C.R. Klin. M.B.L. Augenkeilk 137 (1960).

LAGOS (E.J.J.) - Algo sobre tumores limbares y anexos del ojo.
Soc. Argent oft. I9 del Agoste de I953. C.R. Arch. Opht. Paris 1955, I5/2, 220.

LAMARQUE (P.) - Traitement des épithéliomas du limbe scléro-cornéen par la radiothérapie de contact. Entretiens de cancérologie de la Fondation Bergonié. I952, p. 85.

LARMANDE (A.), BOUCHUT (J.) - Le limbe scléro-cornéen. Leçons d'Anatomie et de physiologie ophtalmologiques N° I3 - 1954.

LARMANDE (A.), TIMSIT (E.) - L'intérêt du cyto-diagnostic en ophtalmologie. Communication préliminaire à propos de huit cas de tumeurs du limbe scléro-cornéen.
Bull. Soc. Oph. France. I954, 4I5-9.

LEDERMAN (M.) - Radiothérapie des affections de la cornée.
Journ. of the faculty of. Radio. I952, 2, 97-II4.

LEGRAND (S.), HERVOUET (F.), LENOIR (A.) - Les tumeurs épithéliales.
Entretiens ann. opht. Paris, 1954, 5, 30I-20.

LEMOS DA SILVA - Doença de Bowen.
Arc. Brasil. Oftal. I962, 25/6 226-3I.

LEVERE (F.) - Traitement des épithéliomas du limbe scléro-cornéen par la radiothérapie de contact.
Thèse Montpellier 195I.

LOCKE (J.) - Bowen's disease of the cornea and conjunctiva.
Amer. Jour. Opht. I956 4I/3, 80I-9.

LUGOSSY (G.) - Precancerous conditions of the bulbar conjunctiva.
Amer. Jour. Opht. I956, 42/I, II2-I5.

Mc DONALD (S.E.), WILSON (F.M.) - Symposium : ocular effects of ionising radiation and radiotherapy. Ocular therapy with beta particles.
Amer. Acad. Opht. Oto-laryngo (Chicago) October 12-17, 1958
Trans. ibid : 1959 63/4, 468-85.

Mc GAVIC (J.S.) - Intra-epithelial epithelioma of the cornea.
Amer. Jour. of, opht. I942, New-York. pp. 254.

MAWAS (J.) - Biomicroscopie des tumeurs de la conjonctive, du limbe, et de la cornée.
Bull. Mem. Soc. Franc. Opht. I958, 7I : I29-96.

MAWAS (J.) - Observations anatomo-cliniques sur les tumeurs de la conjonctive. Ioidem.

MEAD (K.M.), ROBERTSON (D.F.) - Radiation therapy in certain eye condition.
Amer. Journal of Opht. I958, 46/4 623.

MERIGOT de TREIGNEUX (P.) - Traité d'ophtalmologie 1939, 4, 643-648. Masson Edit.

MIDDELHOVEN (M.) - Tumeurs épibulbaires du goudron.
Soc. Neerland. Opht. I946.

MIRANDA (A.) - Tratamiento quirurgico y radioterapico de los tumores epiteliales de conjunctiva.
Cong. Mex. opht. Merida. 6-IO Marzo de 1960.
Arc. Asoc. Ceguera Mex. I960, 2/I8, I43-6.

MORAX

NORDMANN (J.) - Quelques remarques au sujet de tumeurs de la conjonctive.
Bull. Soc. Franç. Opht. I958, 7I, II6-I28.

ODOM (R.E.) - Epithelioma of the limbus.
N.C. Med. L. I954, I5/IO.

OFFRET (G.), LOMBARD (G.), CLOP (H.) - Thérapeutique ophtalmologique.
Les monographies médicales et scientifiques. I959, 79, pp. 73-5.

OFFRET (G.), HAYE (C.) - Tumeur de la conjonctive.
E.M.C. I955, fasc. 2II50 AIO.

PAUFIQUE, ROUGIER - La bêtathérapie en pathologie oculaire.

PEYRESBALNQUES (J.) - Les épithéliomas de la cornée.
Clin. Opht. I955, 4-2, 23.

REESE (A.B.) - Tumors of the eye.
2ème edit. Harper & Kow New-York. I963.

SANTINI (R.) - Caso di morbo di Bowen.
A teneo par mense 1962-33.

SATYENDRAN, REDDI - Intra-epithelial epithelioma Bowen's disease.
Jour. Indian. Med. Ass. I959, 33, pp. 424-5.

SAVAVY (M.) - La bêtathérapie en pathologie oculaire.
THèse Paris 1956.

SCHOUMACHER (P.), SAUDAX (E.), DUCRET (J.) - Les aléas du traitement radiothérapique des épithéliomas limbiques.
Bull. Soc. Oph. France. I962, 2, I05-8.

SEAZE (E.R.) - Le cancer du limbe.
Arc. of derm. Sept. I953, 68, n° 3, 286-95.

SETTI (R.) - Résultats obtenus dans l'appl cation du 90 Sr dans les lésions oculaires au cours de 6 mois d'observation.
Arc. Brasil. Oft. I96I, 24/4.

TORNQUIST (R.) - Intra-epithelial epithelioma of the cornea and conjunctiva.
Acta Opht. I96I, 39, 75-6.

TREVOR-ROPER (P.D.) - Intra-epithelial-epithelioma, Bowen's disease;
Brit. J. Opht. I957, 4I/3, 167.73.

TSOPELAS (B.) - Epithélioma épibulbaire guéri par RX de contact.
Ann. Oculistiques. I949, I82-403.

VRABEC (J.) - Sur le problème de l'épithélioma épibulbaire (en tchèque Cs oftal. I962 I8/6, 428-3I).

WATRIN (E.) - Le traitement actuel de l'épithélioma du limbe scléro-cornéen.
Thèse Nancy 1964.

WILSON (F.M.) - L'application de bêtathérapie en tant qu'appareil de thérapeutique en ophtalmologie.
J. Coll. Surg. I957, 27.

WINTER (F.C.), KLEH (T.R.) - Precancerous epithélioma of the limbus.
Arc. Oph. Chicago, 1960, 64/2, pp. 208-I5.

ZIANGIROVA G.G. - En russe : maladie précancéreuse de la conjonctiva.
Vestn. oftal. I96I, I pp. 52-60.